UNIVERSITE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE XAVIER-BICHAT

181

Année 1975

Thèse n°

THESE

pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gilbert JARRY

né le 22 juin 1947 à PARIS 18ème

Présentée et soutenue publiquement le 19

ETUDE DU COMA PROVOQUE PAR L'OCTANOATE DE SODIUM

CHEZ LE RAT

APPROCHE EXPERIMENTALE DU COMA HEPATIQUE

Président : M. J.P. BENHAMOU, Professeur

AZ Secrétariat
34, Avenue des Champs-Elysées
75008 Paris

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548111_0031

UNIVERSITE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1975

Thèse n°

THESE

pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gilbert JARRY

né le 22 juin 1947 à PARIS 18ème

Présentée et soutenue publiquement le 19

ETUDE DU COMA PROVOQUE PAR L'OCTANOATE DE SODIUM

CHEZ LE RAT

APPROCHE EXPERIMENTALE DU COMA HEPATIQUE

Président : M. J.P. BENHAMOU, Professeur

AZ Secrétariat
34, Avenue des Champs-Elysées
75008 Paris

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je remercie:

Monsieur le Professeur J.P. BENHAMOU.

Madame le Docteur F. DEGOS.

Denise BOURDIAU et Michèle PEIGNOUX.

I N T R O D U C T I O N

Les acides gras à chaîne courte ou moyenne provoquent, chez la plupart des animaux de laboratoire, une période d'inconscience étudiée depuis le travail de Mayer (1). Samson et Dahl (2) ont observé un coma avec les acides gras saturés de 3 à 10 carbones et l'ont obtenu pour des doses d'autant plus fortes que la chaîne est longue. En outre, l'administration intraveineuse s'est montrée plus efficace que l'injection intrapéritonéale.

Des études de l'activité électrique cérébrale ont montré des résultats un peu différents selon les espèces, les acides testés et les doses:

- Chez le Lapin, White et Samson (3) qui recueillent de grandes ondes lentes et des fuseaux à 14 Hz, parlent de sommeil lent.

- Chez le Chat, Holmquist et Ingvar (4) d'une part, et Muto et coll. (5) d'autre part, décrivent un aspect semblable.Matsuzaki et Takagi (6) observent du sommeil paradoxal après une brève période de sommeil lent.

- Chez le Rat, Marcus et coll. (7) décrivent un état épileptoïde précédé de grandes ondes lentes.

- Chez le Singe, Staeffen et coll. (8) obtiennent avec de l'octanoate des phénomènes de nature épileptoïde avec des secousses mycloniques et des pointes ondes. Pour les doses faibles, ils observent de grandes ondes lentes rythmiques, à 10 Hz.

Par ailleurs, le foie étant un carrefour essentiel de leur métabolisme, il était naturel d'étudier les acides gras au cours de la cirrhose et de l'encéphalopathie hépatique. Dans ces circonstances, la concentration plasmatique des acides de 2 à 10 carbones a été trouvée augmentée et leur clearance plasmatique diminuée (9 à 16). Leur concentration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (17) et leur élimination pulmonaire sont aussi accrues (18). Les termes supérieurs, en particulier les acides à 12 et 18 carbones resteraient à une concentration normale (10).

L'implication des acides gras dans la genèse du coma hépatique repose, en outre, sur les constations suivantes:

- Ils provoquent un coma dont les aspects électroencéphalographiques sont proches de ceux du coma hépatique, notamment de l'activité delta triangulaire rythmique et des ondes triphasiques (5 et 8).

- Dans l'acidémie isovalérique, les accès d'hyperisovalérícémie s'accompagnent parfois d'un coma (19 et 20).

Certaines acquisitions complémentaires méritent d'être signalées:

- L'induction préalable d'une hépatite au tétrachlorure de carbone permet d'abaisser la dose comatigène d'octanoate (8).

- L'administration simultanée d'octanoate de sodium, d'acétate d'ammonium et de méthaniol provoque un coma chez les rats normaux alors que les mêmes doses, individuellement ne sont pas comatigènes et qu'elles réalisent des concentrations sanguines identiques à celles des rats en coma hépatique (21).

- Le taux d'octanoate sérique est sans corrélation nette avec la gravité des cirrhoses et avec la profondeur des comas (10, 13, 14 et 15). Il serait plutôt en rapport avec le développement des anastomoses porto cave (15).

La présente étude du coma octanoïque chez le Rat a voulu retrouver les principaux résultats antérieurs et les comparer aux signes de l'encéphalopathie hépatique décrits chez le même animal(22 à 25).

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

Les animaux utilisés sont des Rats mâles (Charles Rivers), nourris à volonté. Ils ont été divisés en 6 groupes expérimentaux:

I. GROUPE A

Le groupe A est constitué par 31 rats qui ont reçu une dose unique intrapéritonéale d'octanoate de sodium à 1M, pH.7,4.Les doses s'échelonnent entre 2 et 13,5 mMol/kg de poids et l'injection est faite sans anesthésie.

La durée du coma est appréciée en observant l'abolition du réflexe de posture:

- t1 est le temps au bout duquel l'animal reste sur le dos ou tout au moins sur le flanc à condition qu'aucune patte n' appréhende le sol grillagé de la cage.

- t2 est le temps au bout duquel l'animal se retourne ou tout au moins retrouve le sol avec ses deux pattes antérieures.

II. GROUPE B

Le groupe B est constitué par 12 rats qui ont reçu de 3 à 16 mMol/kg d'hexanoate de sodium dans des conditions par ailleurs identiques à celles du groupe A.

III. GROUPE C

Les 9 animaux du groupe C sont préparés en vue d'une étude électroencéphalographique.

Une observation sans anesthésie et un contrôle préalable du tracé spontané sont possibles grâce à l'implantation d'électrodes chroniques.

Sous anesthésie (Nembutal intrapéritonéal 0,1 ml par 100g) l'animal est installé dans un cadre de contention dérivé par simplification des modèles utilisés en stéréotaxie.

L'os du crâne mis à nu est déprimé dans les quatre angles fronto et pariéto hegmatiques avec une fraise diamantée sphérique. Ces fossettes extraduremériennes reçoivent des électrodes en argent. Une électrode neutre est placée sur l'os nasal. Les cinq électrodes sont solidérisées avec l'os par du ciment dentaire et leurs fils soudés à un microconnecteur.Le chapeau est achevé en coulant du ciment sur les fils et autour du connecteur.

Cette disposition permet d'enregistrer (ECEM 4 voies) deux dérivations longitudinales (droite et gauche) et deux dérivations transverses (antérieure et postérieure). Ces deux types de dérivations suffisent pour caractériser les différents états de vigilance.

L'injection intrapéritonéale d'octanoate est réalisée: soit comme précédemment. Dans ce cas le rat est observé libre dans une cage. Soit par un cathéter permanent mis en place lors d'une brève anesthésie à l'éther. Le rat est alors installé dans une cage de contention.

Un sous-groupe de 2 animaux en contrainte a été perfusé par une veine jugulaire.

IV. GROUPE D

Le groupe D est constitué par 2 rats préparés comme ceux du groupe C mais testés par de l'hexanoate de sodium.

V. GROUPE E

Le groupe E comprend 5 rats de 391 à 415g (0,02 m2 env.) préparés afin d'étudier la pression artérielle au cours de perfusions intraveineuses d'octanoate.

Sous anesthésie à l'éther, un cathéter (Silastic) est mis en place dans une veine jugulaire et un autre, hépariné, dans l'artère iliaque primitive. Un perfuseur (Braun) pousse dans le cathéter veineux du sérum physiologique glucosé à 2%. Deux solutions d'octanoate à 0,5 et 0,8 M et une d'hexanoate à 0,8 M ont été testées:

Solution I. : 0,5 M
- 5 ml d'octanoate de sodium à 2,5 M.
- 20 ml d'eau glucosée à 5%.

Solution II. : 0,8 M
- 8 ml d'octanoate à 2,5 M.
- 1 ml d'eau glucosée à 10%.
- 16 ml d'eau salée à 0,9%.

Solution III. : 0,8 M
- 6 ml d'hexanoate à 3,3 M.
- 1 ml d'eau glucosée à 10%.
- 18 ml d'eau salée à 0,9%.

Le cathéter artériel est raccordé au capteur d'un manomètre (Telco) pour la mesure de la PA moyenne. Chez un des rats on a placé un cathéter supplémentaire dans le péritoine.

Les animaux sont observés en cage de contention et l'un d'eux a été préalablement muni d'électrodes chroniques en vue d'une étude électroencéphalographique simultanée.

La disparition des réflexes nociceptifs (piqûres cutanées fortes et répétées) précède de peu l'abolition de toute réponse au grattage du conduit auditif, laquelle est considérée cliniquement comme le début du coma. Par contre le réflexe cornéen est encore conservé à ce stade. On aura observé également

les pupilles, les vibrisses, la ventilation et les urines.

VI. GROUPE F

Le groupe F est constitué par 3 rats qui ont reçu 8 à 9 mMol/kg d'octanoate I.P. et dont le pouls est suivi sur un électrocardioscope muni d'un tachymètre(Telco).

R E S U L T A T S

I. ETUDE CLINIQUE

a) Octanoate I.P. Groupe A

Chez les Rats du groupe A, le réflexe de posture est aboli pendant une période qui peut aller de quelques minutes à plus d'une heure pour des doses intrapéritonéales de 3,3 à 10,7mMol/kg d'octanoate. Les figures 1 et 2 donnent les valeurs de t1 (latence) et de t2 (réveil) en fonction de la dose. La dose coma 50% peut être fixée à 3,6 mMol/kg. La mortalité au cours du coma apparaît pour 7,6 mMol/kg.

b) Hexanoate I.P. Groupe B

Les résultats obtenus avec l'hexanoate sont voisins (fig.3 et 4) mais la petite taille de l'effectif ne permet pas de pousser plus loin la comparaison.

Dans ces deux groupes certains signes ont été régulièrement observés:

- Pendant la période de latence, le rat présente une phase d'agitation avec ataxie. Cette ataxie est notée aussi pour des doses infracomatigènes.

- A la tachypnée initiale fait suite la bradypnée des comas profonds et prolongés.

- Pendant le coma les pupilles restent en myosis, l'hypotonie est marquée et aucune secousse musculaire n'est observée.

- La survie est généralement inférieure à 9 jours.

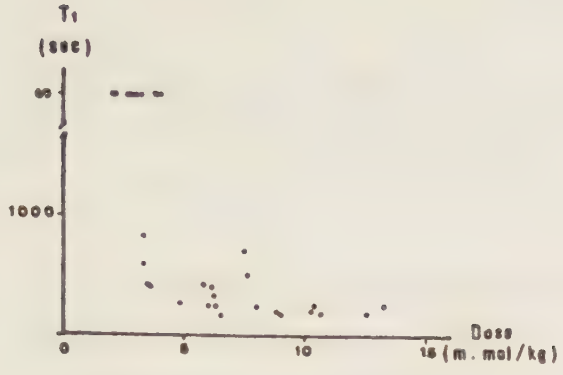

Fig. 1. Latence du coma en fonction de la dose d'octanoate IP.

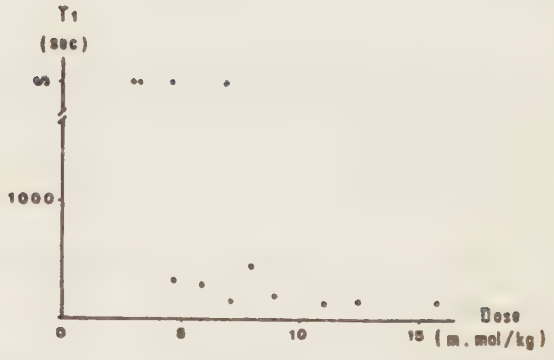

Fig. 2. Latence du coma en fonction de la dose d'hexanoate IP.

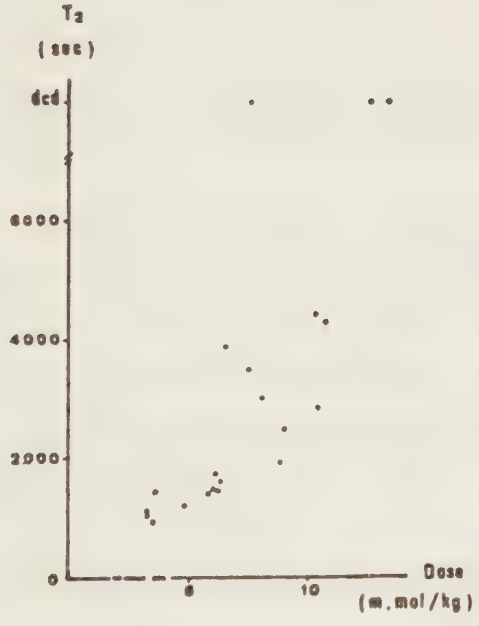

Fig. 3. Moment du retournement en fonction de la dose d'octanoate IP.

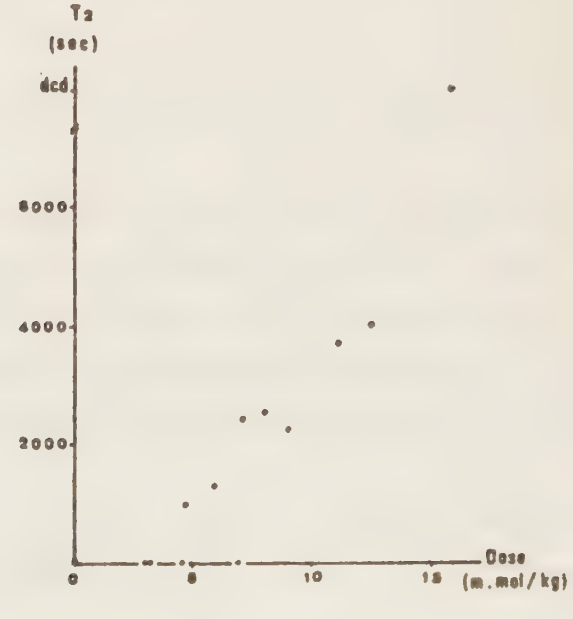

Fig. 4. Moment du retournement en fonction de la dose d'hexanoate IP.

c) Octanoate I.V. Groupe E

Chez les rats du groupe E le coma clinique apparaît pour des doses d'octanoate supérieures à 1 mMol/kg perfusées en 10 minutes.

- Pour 0,2 mMol/kg/min la latence est de 6 à 8 minutes.
- Pour 0,45 mMol/kg/min la latence est de 4 minutes.
- Pour 0,5 mMol/kg/min la latence est de 3 à 4 minutes.

Les doses comatigènes correspondantes se situent entre 1,5 et 2 mMol/kg.

L'apport important de glucose avec la solution I ne modifie pas l'allure de la chute tensionnelle.

d) Hexanoate I.V.Groupe E

L'hexanoate à 0,45 mMol/kg/min pendant 10 minutes ne provoque pas de coma.

Pour 0,75 mMol/kg/min la latence dure 8 à 10 minutes ce qui correspond à des doses de 6 à 7,5 mMol/kg.

Les urines émises sont nettement rouges et traduisent une hémolyse.

II. ETUDE DU RYTHME CARDIAQUE

Une bradycardie modérée (1 à 5%) et transitoire (1minute env.) fait suite à l'injection I.P. Elle réapparaît durant le coma où elle atteint 10 à 15% (Groupe F). Elle a été observée mais non quantifiée lors des perfusions veineuses comatigènes.

L'électrocardioscope a montré une modification nette du complexe QRS.

III. ETUDE ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUE

a) Le tracé normal du Rat est bien connu:

- L'éveil actif (fig.5) correspond, sur les dérivations longitudinales à un rythme régulier de 7-8 Hz et ample de 150 microV environ. Ces rythmes hippocampiques sont symétriques et synchrones. Ils s'inscrivent fort bien sur les dérivations longitudinales où se superpose l'activité néocorticale peu

TRACES NORMAUX

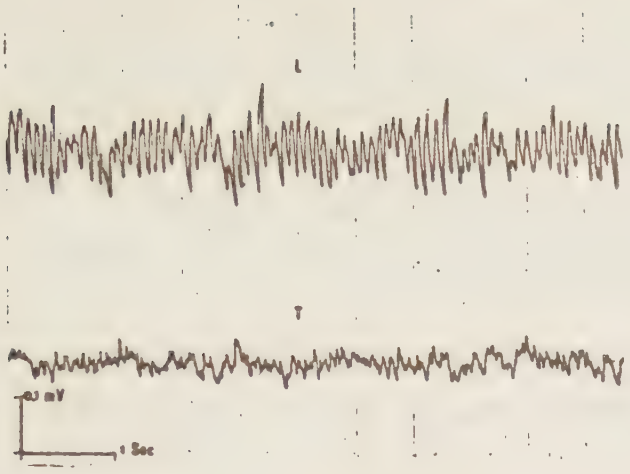

Fig. 5. Eveil actif.

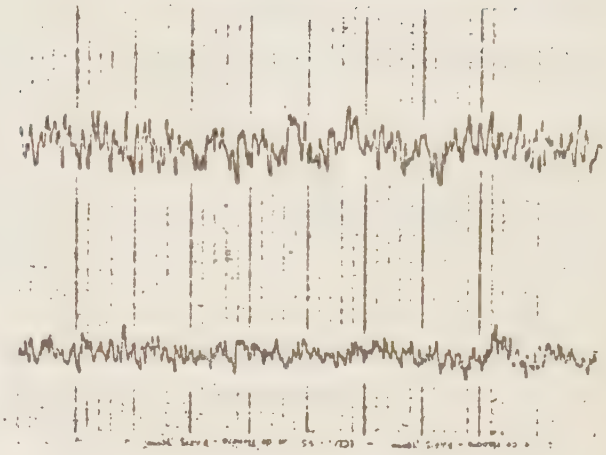

Fig. 6. Eveil calme.

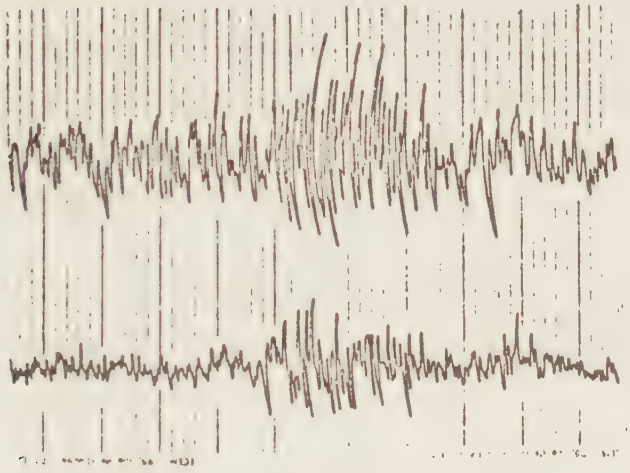

Fig. 7. Somnolence.

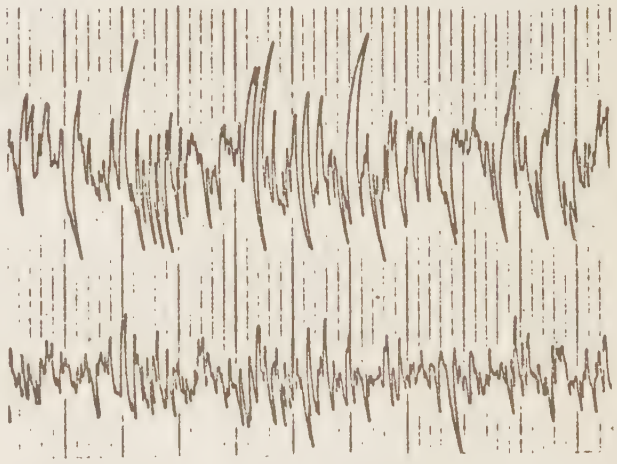

Fig. 8. Sommeil lent.

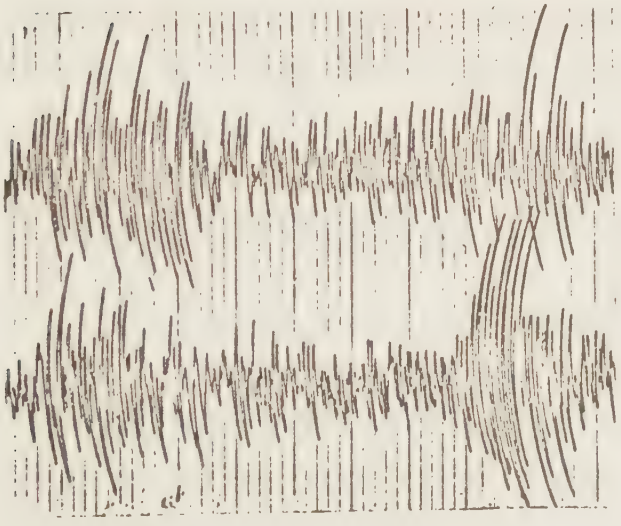

Fig. 9. Sommeil lent.

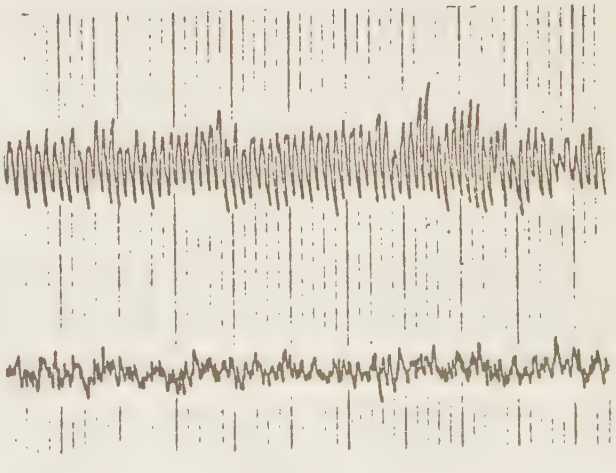

Fig. 10. Sommeil paradoxal.

ample et rapide. Au contraire, les rythmes hippocampiques arrivant en phase sur les électrodes transverses n'apparaissent pas sur les dérivations correspondantes qui n'enregistrent que l'activité néocorticale peu voltée et de 25 à 30 Hz.

- L'éveil calme (fig.6) se traduit par un dessin moins régulier des rythmes hippocampiques.

- Le tracé de somnolence (fig.7) montre des rythmes plus voltés, de 10 à 15 Hz sur l'ensemble des dérivations.

- Le sommeil lent est caractérisé par un tracé très volté et très polyrythmique (fig.8 et 9). En général, on observe d'abord des bouffées d'ondes de 10 à 16 Hz et de 200 à,400 microV dessinant souvent des fuseaux. Des ondes lentes de 2 à 5 Hz hypervoltées, de 300 à 450 microV surviennent ensuite. Enfin, le tracé de sommeil confirmé comprend un mélange de ces ondes en regroupements variables.

- Le sommeil paradoxal (fig.10) fait toujours suite à du sommeil lent. Il se traduit par une activité comparable à celle de l'éveil actif.

- En cage de contention, le Rat normal reste éveillé. Cependant, au bout de plusieurs heures, on peut voir quelques ondes lentes et amples en fuseaux mal organisés, dont le voltage reste modeste et dont les rares périodes ne dépassent pas 30 secondes.

b) Tracé obtenu après l'injection d'octanoate I.P.

Pour les doses comatigènes, des ondes lentes apparaissent en 2 à 10 minutes (fig. 11 et 12). Elles se manifestent d'abord sur les dérivations longitudinales où elles semblent se substituer ay rythme synchrone d'éveil, alors que les dérivations transversales enregistrent encore des activités de faible amplitude. Un peu plus tard, les ondes lentes s'élargissent et

OCTANOATE IP.

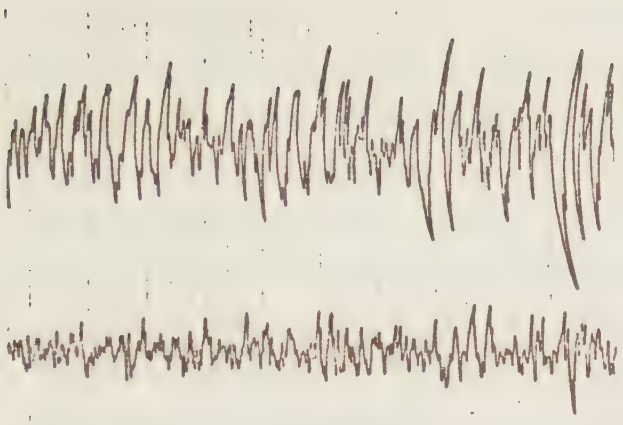

Fig..11. 6mMol/kg: 2 min.

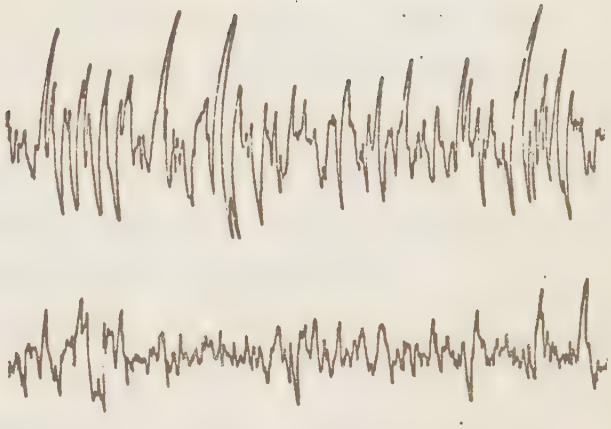

Fig. 12. 4,5 mMol/kg: 10 min

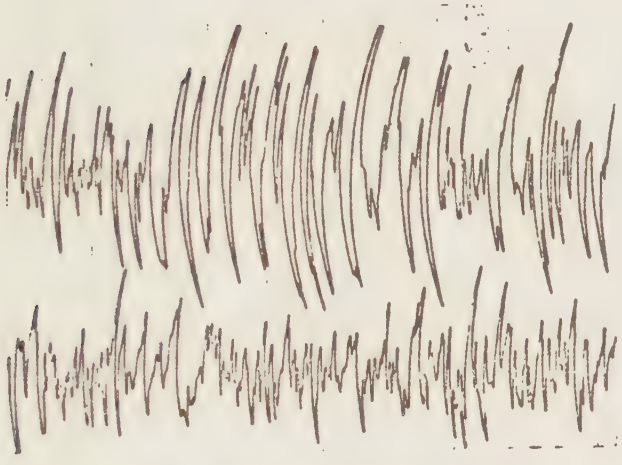

Fig. 13. 6 mMol/kg: 6 min.

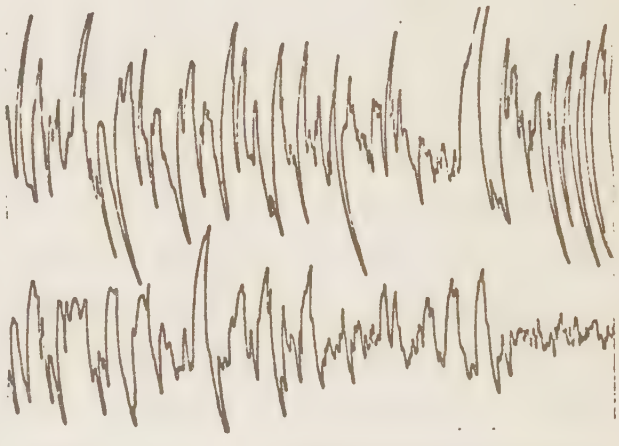

Fig. 14. 11 mMol/kg: 10 min.

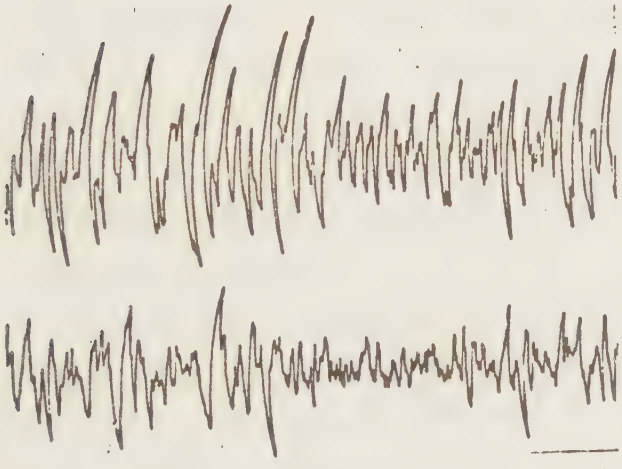

Fig. 15. 4,5 mMol/kg: 13 min.

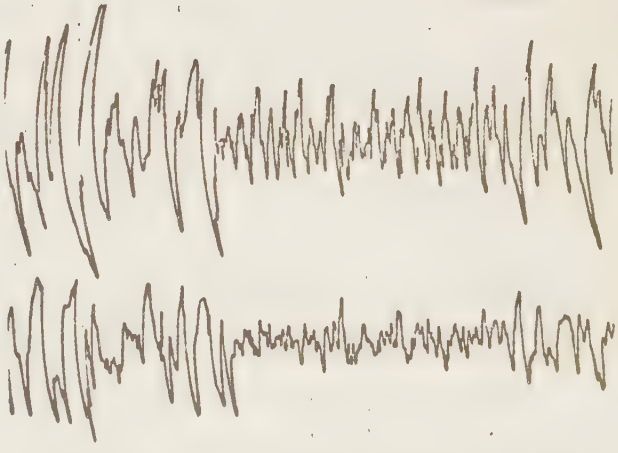

Fig. 16. 11 mMol/kg: 10 min.

leur amplitude croît (fig. 13 et 14). Ces éléments de 2 à 5 Hz et de 250 à 400 microV restent relativement synchrones sur les longitudinales, mais à ce stade, les transversales sont aussi envahies par des ondes lentes et voltées. Dans cette phase de ralentissement général s'intercalent des périodes d'éveil cortical avec désynchronisation sur les dérivations transversales et des ondes lentes (3 à 5 Hz) assez voltées (200 microV env.) sur les dérivations longitudinales (fig. 15 et 16).

Il n'est pas possible, avec nos moyens d'étude, de dire si cette apparence d'éveil cortical traduit de l'éveil actif ou du sommeil paradoxal. On a seulement noté que le rythme synchrone est plus lent et plus volté que dans les deux états d'éveil EEG normalement étudiés avant le test. En outre, le même tracé est obtenu quend on stimule l'animal au début de la phase de ralentissement. Par la suite cette "réaction d'arrêt" devient de plus en plus difficile à obtenir alors que les ondes lentes envahissent la quasi totalité du tracé.

L'enregistrement se poursuit avec des groupements d'ondes lentes et de pointes, espacés par des intervalles de faible amplitude. Ces intervalles augmentent (fig.17) et pour de fortes doses, on observe de véritables pauses entre les bouffées d'ondes lentes et de pointes isolées ou polyphasiques(fig. 18). L'amplitude de ces rythmes décroît et, dans la plupart des cas, on aboutit au tracé plat et à la mort.

Chez les rats qui ne meurent pas, le retour vers un tracé normal s'effectue par de grandes ondes, d'abord lentes, puis plus rapides (fig.19) pour aboutir à un tracé assez proche du sommeil lent normal. Pendant cette phase d'accélération, on obtient aussi des périodes d'éveil cortical, soit spontanément, soit par des stimulations fortes. Dans les deux cas, les aspects sont analogues à ceux déjà décrits au cours de la phase de ralentissement.

Le réveil cortical et comportemental survient en moyenne 20 à 40 minutes après l'injection. Pendant les minutes qui le suivent, le rythme synchrone hippocampique d'éveil est plus lent, généralement de 0,5 à 1,5 Hz, par rapport à celui relevé dans les conditions normales (fig.20).

Durant encore 20 minutes ou plus, on enregistre des fuseaux

OCTANOATE IP.

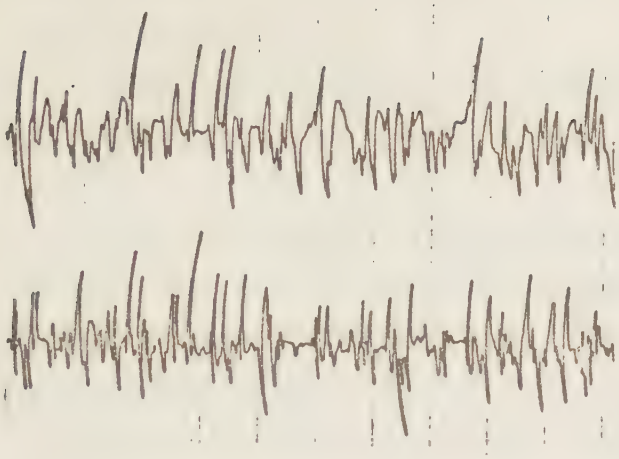

Fig. 17. 6 mMol/kg: 9 min.

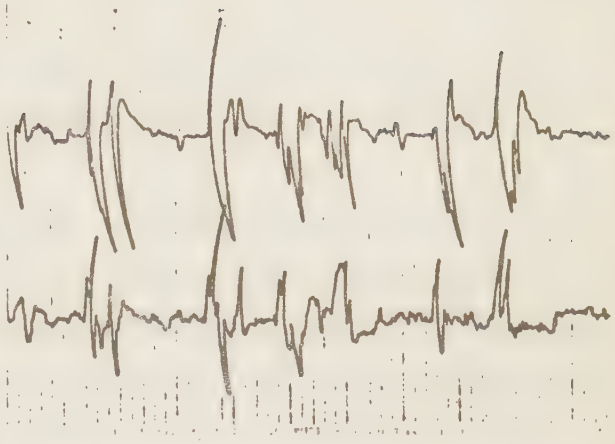

Fig. 18. 11 mMol/kg: 20 min.

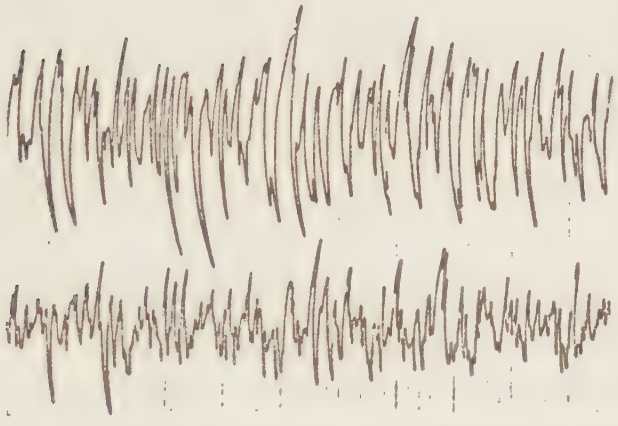

Fig. 19. 6 mMol/kg: 20 min.

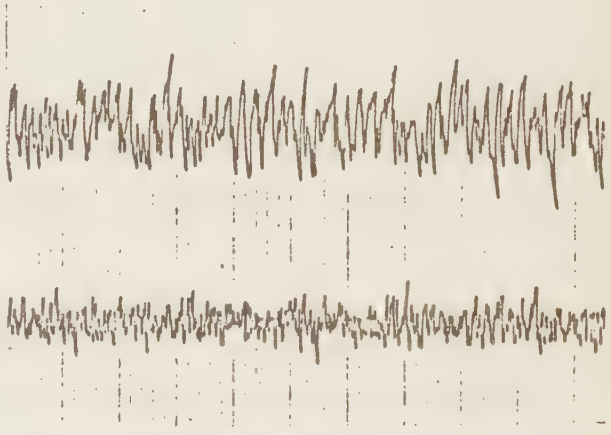

Fig. 20. 6 mMol/kg: 42 min.

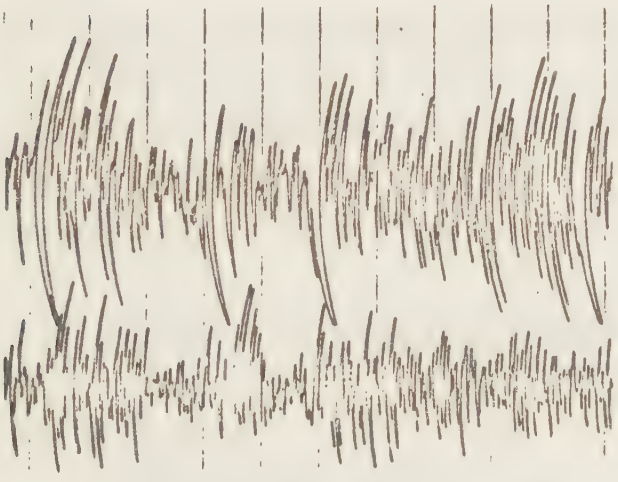

Fig. 21. 6 mMol/kg: 60 min.

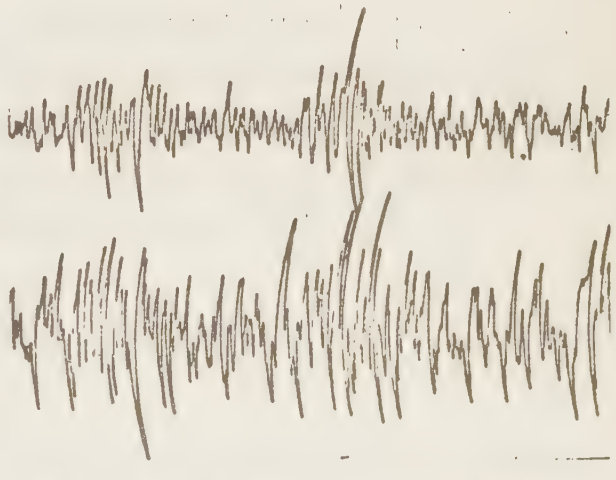

Fig. 22. 4 mMol/kg: 20 min.

isolés ou groupés, formés d'ondes de 8 à 14 Hz et de 200 à 300 microV, et qui paraissent très comparables à ceux du sommeil lent (fig.21).

Signalons enfin, que l'ataxie observée après l'injection s'accompagne d'un tracé d'éveil actif habituel.

Pour les doses infracomatigènes, quelques ondes lentes (2 à 5 Hz) et peu voltées restent isolées ou se regroupent. Elles s'inscrivent surtout sur les dérivations longitudinales. Au cours des périodes d'agitation du rat en cage de contention, le rythme synchrone d'éveil est apparu ralenti mais ce fait s'observe parfois aussi lors des grandes agitations des rats normaux dans ces conditions de contrainte.

Des fuseaux isolés ou des groupements d'ondes lentes évoquant la somnolence ont été obtenus chez des rats libres et aussi en cage de contention (fig. 22). Leur latence de 15 à 25 minutes et le peu d'importance qu'ils prennent sur l'ensemble du tracé n'ont que le mérite d'attirer l'attention sur la possibilité d'un peu de sommeil lent d'apparence physiologique.

c) Tracé obtenu après injection d'octanoate I.V.

Les morphoéléments sont semblables aux précédents mais le stade des bouffées de pointes et d'ondes lentes est atteint plus rapidement que pour la même dose administrée I.P. et le coma paraît plus rapidement et plus constamment réversible.

d) Tracé obtenu après injection d'hexanoate I.P.

Chez les rats testés les enregistrements sont dans l'ensemble comparables à ceux obtenus avec l'octanoate (fig.23 à 26). Des fuseaux isolés analogues à ceux du sommeil lent ont été aussi observés en cage de contention (fig. 27 et 28)

IV. ETUDE DE LA PRESSION ARTERIELLE

a) Evolution

L'octanoate injecté par voie intraveineuse provoque déjà une chute de la PA pour une perfusion de 0,75 mMol/min/m2 pendant 10 minutes. La dose correspondante est de 0,94 mMol/kg.

HEXANOATE IP.

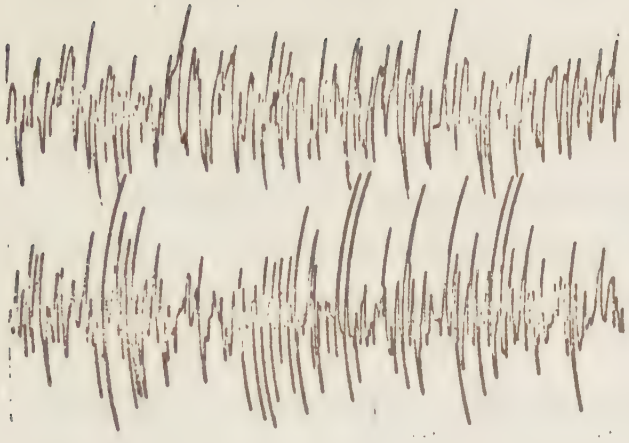

Fig. 23. 10,5 mMol/kg: 5 min.

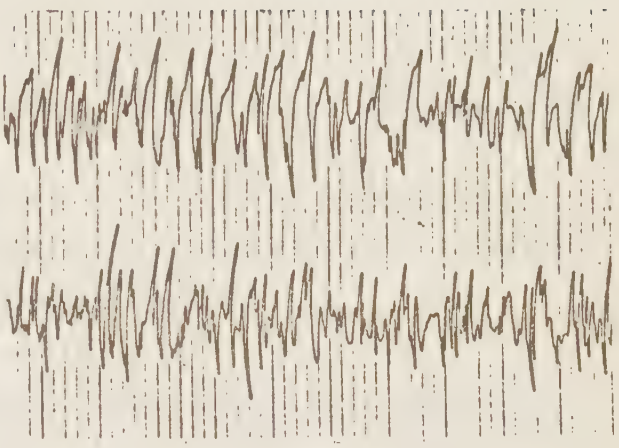

Fig. 24. 10,5 mMol/kg: 7 min.

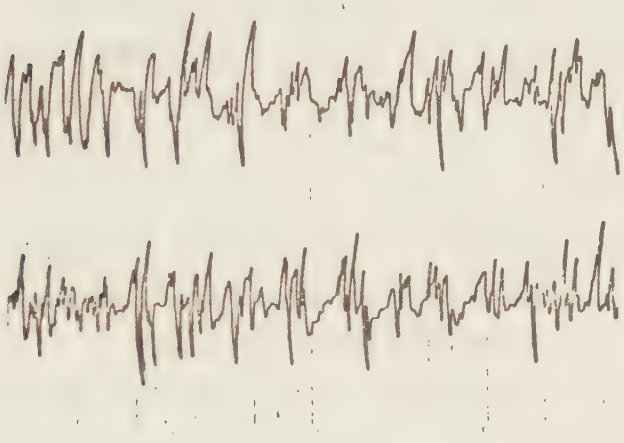

Fig. 25. 10,5 mMol/kg: 10 min.

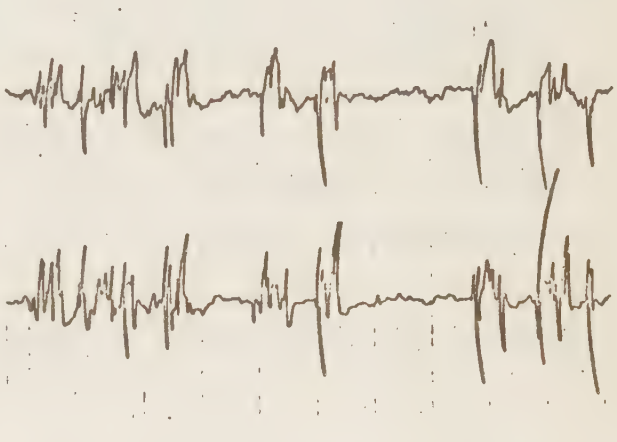

Fig. 26. 10,5 mMol/kg: 15 min.

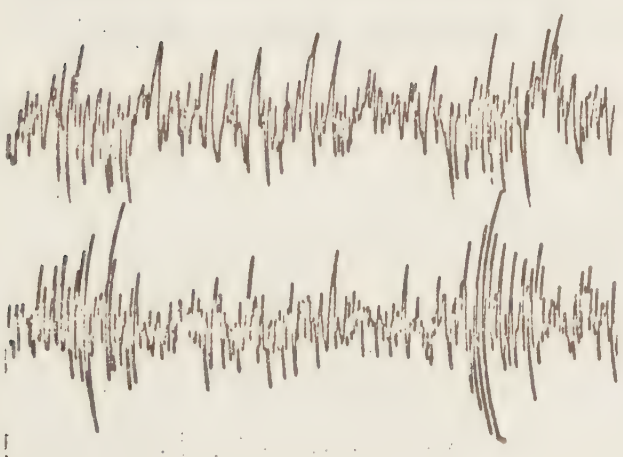

Fig. 27. 3 mMol/kg: 7 min.

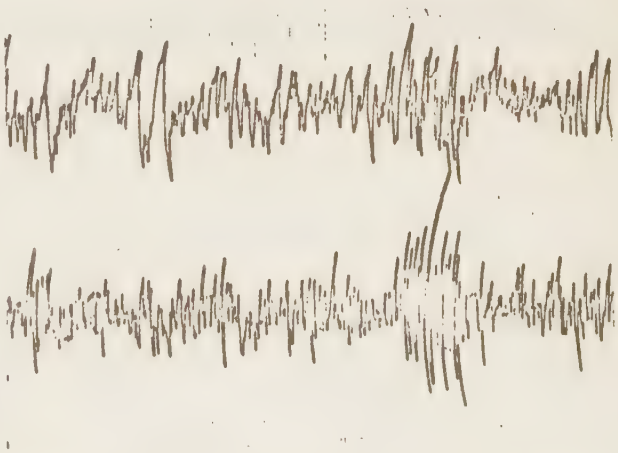

Fig. 28. 3 mMol/kg: 12 min.

Les résultats pour 5 débits sont présentés sur les fig. 29, 31 et 32 et le tableau I. On voit que l'hypotension est immédiate, proportionnelle au débit de perfusion et réversible.

L'hexanoate est moins actif que l'octanoate à débits égaux (fig. 30, tableau II.).

L'injection intrapéritonéale de 6,5 mMol/kg d'octanoate à 1,25 M/l provoque une chute tensionnelle comparable à celle obtenue par une perfusion de 0,45 mMol/kg/min.

b) Etude électroencéphalographique simultanée (octanoate)

- Pour 0,75 mMol/min/m2 pendant 10 minutes, le tracé n'est pas modifié.

- Pour 1,5 mMol/min/m2, les ondes lentes sont observées à 3 minutes. Entre 3 et 6 minutes elles augmentent en nombre et en amplitude. En 6 à 7 minutes les paroxysmes polyrythmiques avec pointes apparaissent. A la 8ème minute le tracé est très altéré et peu volté. La récupération électroencéphalographique est relativement rapide. L'éveil cortical s'inscrit 5 minutes après l'arrêt de la perfusion et les mouvements spontanés sont notés 2 minutes plus tard.

- Pour 3,7 mMol/min/m2, le stade des bouffées avec pointes est atteint vers 3 minutes.

c) Relation entre le coma et l'hypotension

La chute tensionnelle apparaît pour les doses infracomatigènes des deux acides gras.

Elle précède toujours le coma pour les doses comatigènes.

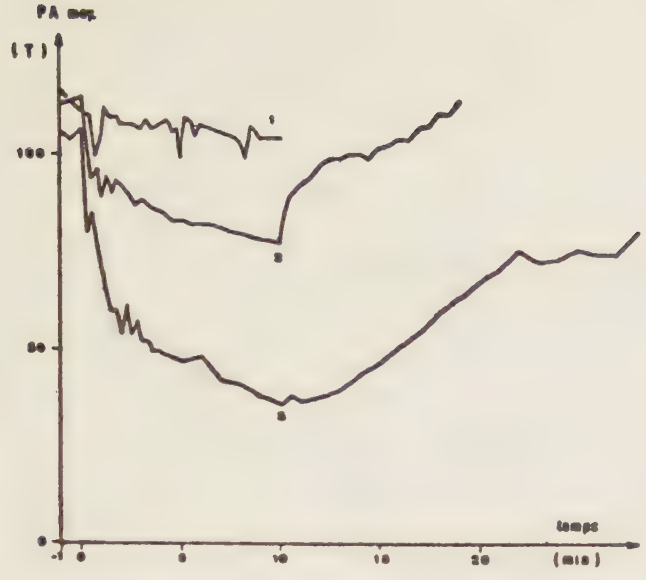

Fig. 29. Evolution de la PA pour 3 débits d'octanoate IV: 0,75(1) 1,5(2) et 3,3 mMol/min/m2(3) pendant 10 minutes.

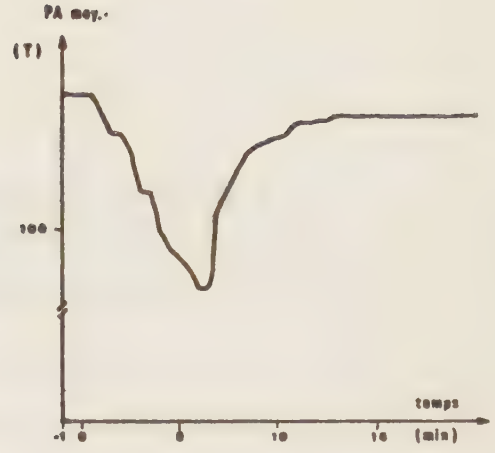

Fig. 31. Octanoate IV à 2 mMol/min/m2 pendant 6 min. Noter la remontée tensionnelle rapide dès l'arrêt de la perfusion.

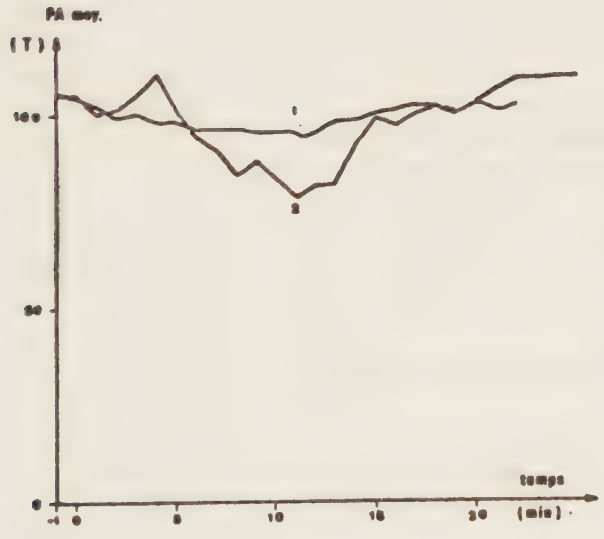

Fig. 30. Evolution de la PA pour 2 débits d'hexanote IV: 3,3(1) et 6 mMol/min/m2 pendant 11 minutes.

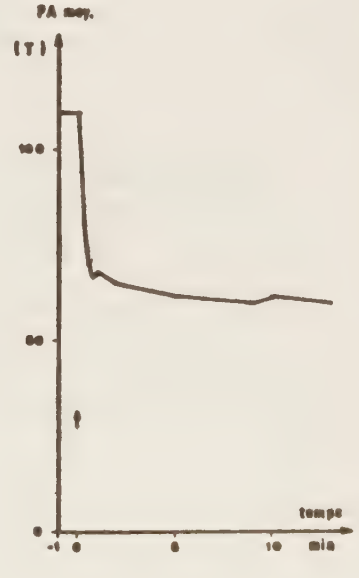

Fig. 32. Effet sur la PA d'une injection IP de 6,5 mMol/kg d'octanoate de sodium.

Tableau I. Octanoate de sodium I.V.

Débits mMol/min/m2	Chute de la PA % à 3'	à 6'	à 9'
0,75	3	2	5
1,5	22	28	31
2	18	37	-
3,3	40	42	47
3,7	42	-	-

Tableau II. Hexanoate de sodium I.V.

3,3	6	7	9
6	0	10	18

C O M M E N T A I R E S

I. Discussion des données électroencéphalographiques

Les phénomènes observés sont identiques à ceux rapportés par Marcus et coll. (7). Cependant, quelques particularités électroencéphalographiques ont été relevées:

- Le ralentissement du rythme symétrique et synchrone d'éveil, qui est reconnu dans les états de moindre vigilance et surtout dans le coma hépatique du Rat.

- Le synchronisme des premières grandes ondes lentes qui succèdent au rythme précédent et conservent une bonne symétrie.

Ces deux premières constations évoquent a priori une altération de l'activité hippocampique. Pourtant cette interprétation s'accorde mal avec le fait que Muto et coll. (5) trouvent une activité électrique du système limbique manifestement moins perturbée que celle du cortex. Pour ces auteurs, la section pontique prétrigéminale chez le Chat ne modifie pas les aspects observés après injection d'hexanoate. En outre, ils trouvent des arguments pour mettre en cause une dépression du système réticulé activateur mésencéphalique. Dans ces conditions on peut retenir qu'une structure sous-corticale serait plus particulièrement sensible à l'effet des acides gras et qu'elle le manifesterait au niveau du néocortex par ses projections symétriques et fonctionnellement synchrones.

- Les fuseaux rapides et voltés qui ont été recueillis pour de faibles doses et aussi, dans des conditions de contrainte où normalement le rat reste vigilant pendant de nombreuses heures. Isolés ou groupés, ils évoquent le sommeil lent

Leur densité reste faible et ils ne sont jamais suivis de sommeil paradoxal.

Avec ces dernières remarques on se rapproche des constatations de White et Samson (3), de Staeffen et coll. (8), d'Holmquist et Ingvar (4), mais aussi de celles de Matsuzaki et Takagi (6) qui utilisent chez le Chat (un très gros dormeur) des doses relativement faibles d'hexanoate intraveineux (0,3 à 0,5 mMol/kg) et qui obtiennent du sommeil lent suivi de sommeil paradoxal.

Les divergences entre les observations publiées paraissent en rapport avec les modalités d'injection, le rythme circadien de l'animal testé, et surtout la dose administrée. C'est ainsi que, schématiquement, on obtient un aspect de sommeil lent physiologique (6 et 8) pour les doses faibles, un coma léger avec des ondes lentes et des rythmes pointus pouvant s'associer en fuseaux (3 à 8) pour les doses moyennes, et, pour les doses fortes, un coma profond avec de grandes ondes lentes rapidement suivies de bouffées paroxystiques séparées par des silences électriques (7).

II. Discussion des données hémodynamiques

Les modifications de l'hémodynamique comprennent d'abord une hypotension que White et Samson (3) remarquent avec les acides gras à 6 carbones ou moins (4 mMol/kg). La chute tensionnelle est de 11 à 17 T. après injection intraveineuse et la tension ne descend pas en dessous de 70 T. Pour ces auteurs, l'hypotension n'est ni assez rapide, ni assez durable, ni assez profonde pour être responsable des signes électroencéphalographiques.

Les décours tensionnels rapportés ici avec l'hexanoate (4,5 mMol/kg) concordent avec cette description, mais avec l'octanoate (2 mMol/kg et plus), la rapidité, la persistance et la profondeur de l'hypotension ne paraissent pas négligeables. Ce fait devait être souligné, autant à cause des doses utilisées par Marcus (7) et Staeffen (8), qu'à cause du rapprochement possible avec l'hypotension du coma hépatique.

Des modifications de l'électrocardiogramme, du complexe QRS notamment, et de la fréquence cardiaque sont ensuite rapportés par White et Samson (3) qui les considèrent comme dénués de spécificité.

Enfin, Holmquist et Ingvar (4) observent que les acides gras à chaîne courte provoquent une augmentation du débit sanguin cérébral, par diminution de la résistance vasculaire, ce qui s'accorde assez bien avec la vasodilatation rapide et macroscopique que produit l'application locale d'octanoate à 1M sur l'intestin du Rat anesthésié à l'éther.

On ne sait donc pas, en fin de compte, si les effets hémodynamiques et neurologiques sont indépendants, l'un pouvant aggraver l'autre ou si, au contraire, ils sont dépendants, et alors, dans quel sens. En tous cas, il paraît raisonnable de se demander si l'augmentation du pouvoir comatigène des molécules en fonction de leur nombre d'étomes de carbone n'est pas en relation avec l'augmentation de leur action hypotensive.

III. Quels rapprochements peut-on faire entre le coma octanoïque et les signes de l'encéphalopathie hépatique chez le Rat?

Après anastomose porto cave, ou spontanément chez l'animal cirrhotique, J.D. Degos (22 et 23) observe:

- Des désordres neuropsychiques: des troubles du comportement, une hypertonie musculaire, une démarche en extension, une ataxie et un coma.
- Des désordres électroencéphalographiques qui intéressent principalement le sommeil: "Les pointes hypervoltées deviennent moins fréquentes, se dégradent puis disparaissent complètement; le sommeil lent est de moins en moins prolongé et, dans quelques cas, disparaît; les tracés de veille et les tracés de sommeil rapide restent normaux"(22).

La description clinique est évidemment éloignée des effets obtenus par l'injection d'octanoate. Par contre, les tracés de diminution des fuseaux dans le sommeil lent et la dispari-

tion de ces fuseaux laissant place à de grandes ondes lentes ont un dessin d'ensemble comparable aux ondes lentes de la période de ralentissement électroencéphalographique provoqué par l'octanoate, mais l'évolution et la signification seraient différentes puisque dans l'encéphalopathie porto cave le sommeil lent régresse en faveur des stades d'éveil cortical. Il faut toutefois noter que ce sommeil apparaît aussi chez les rats anastomosés en contrainte, ce qui correspond quand même bien à une altération de la vigilance.

Après hépatectomie, F.Degos (24 et 25) décrit une phase d'altération progressive de l'électroencéphalogramme qui survient 3 à 8 heures après l'intervention, dure entre 5 et 28 heures et est caractérisée par un ralentissement des rythmes: "Celui-ci est facile à constater sur le tracé du sommeil lent dont les pointes hypervoltées s'élargissent et les fuseaux qu'elles constituent se dégradent, se raréfient (phase 3A), puis disparaissent, laissant un tracé où prédominent des ondes lentes de 2 à 4 c/s (phase 3B). Enfin, l'amplitude diminue progressivement, aboutissant à un tracé plat qui précède la mort de quelques minutes (phase 3C)." (24).

Le ralentissement des rythmes synchrones et symétriques d'éveil observé avec l'octanoate apparaît dès la phase 2 du coma hépatique et s'accentue ensuite.

L'évolution du tracé dans la phase 3 présente avec le coma octanoïque des analogies qui ont déjà été relevées(10, 14 et 26) et que l'on retrouve chez le Rat:

- Des ondes lentes et amples qui accompagnent la diminution de la vigilance sont interrompues par des périodes d'éveil cortical spontané ou provoqué.
- Des ondes pointues, isolées ou triphasiques et plus ou moins associées à de grandes ondes lentes surviennent à un stade plus tardif.

Cependant le "fuseau de stimulation" reste une particularité du coma hépatique. Il est constitué par un train d'ondes pointues, espacées régulièrement, et d'amplitude croissante puis décroissante, le tout durant quelques secondes (25). Cet élément original qui se substitue à la "réaction d'éveil" nor-

male pour une stimulation nociceptive ou auditive n'apparaît pas au cours du coma octanoïque.

D'un point de vue évolutif la comparaison reste assez difficile car:

- Pour les doses faibles d'octanoate I.P. on obtient des ondes lentes de 8 à 14 Hz, mais par contre on observe peu ou pas de paroxysmes pointus sur un fond de tracé peu volté.
- Pour les doses fortes, on obtient des paroxysmes pointus entre des silences électriques, mais par contre le ralentissement initial est très rapide et on observe d'emblée de grandes ondes de 2 à 5 Hz en rythme monotone, et très peu ou pas de pseudo-fuseaux de sommeil.

L'explication pourrait être celle-ci: dans le premier cas le débit d'acide gras serait adéquate mais l'apport trop bref, dans le deuxième cas l'apport serait suffisant mais le débit trop élevé.

Enfin, dans les deux cas, l'ensemble des phénomènes dure moins d'une heure avec l'octanoate, alors que le coma hépatique, avec un apport de sel et de glucose, évolue sur plusieurs heures à 37° et sur plus d'une journée à 27°. Nous n'avons pas jusqu' à présent, réalisé de perfusion prolongée d'octanoate chez le Rat normal.

IV. Mécanismes d'action des acides gras

On sait que les acides gras sont oxydés par le foie en dérivés inactifs (3, 5, 27 à 30), mais on ignore leurs mécanismes d'action sur le système nerveux, où leur catabolisme normal est quantitativement très faible.

Une inhibition de l'utilisation du glucose a été évoquée (7) et serait due à l'accroissement de l'utilisation des lipides (31-32). En tous cas, elle n'interviendrait pas au niveau du transfert membranaire du glucose car l'apport massif de cet ose et l'amphétamine ne modifient pas les effets de l'hexanoate de sodium (3).

Dans le sang les acides gras se partagent normalement entre la plasma et les hématies pour les plus courts d'entre eux et

une fraction importante est retrouvée dans le sérum (33). Leur fixation sur l'albumine est bien établie (34-35) et joue un rôle protecteur autant in vitro qu'in vivo(4, 16, 34, 35, 36 et 37). Sauf omission, la répartition des acides gras après administration parentérale n'est pas connue mais il est vraisemblable qu'une grande partie des anions se fixe sur l'albumine, sur d'autres protéines sériques et sur les membranes globulaires et vasculaires.

La capacité de fixation sur l'albumine diminue avec l'allongement de la chaîne hydrophobe (34) alors qu'au contraire, l'affinité de liaison augmente(35). Ces propriétés rendraient bien compte de la diminution de la dose comatigène(1 à 8) et du raccourcissement relatif de la durée du coma (7-34) pour les termes supérieurs.

Contrairement à ce que laissaient penser des expériences in vitro (34), le métabolisme énergétique du cortex et du tronc cérébral n'est pas modifié in vivo pour Walker et coll. qui trouvent dans ces structures une teneur normale en adénosine triphosphate et en phosphocréatine au cours des comas induits par le butyrate, le valérate et l'octanoate. Par contre les concentrations en lactate et en pyruvate s'accroissent, ce qui pourrait être dû au blocage de ces substances par l'augmentation de l'acétyl coenzyme A. La rapport lactate/pyruvate reste néanmoins normal et reflète un métabolisme oxydatif normal (37).

Le cortex et le tronc cérébral conservent une teneur normale en catécholamines et ne présentent pas d'oedème au cours du coma octanoïque (37).

Les modalités du passage des acides gras dans le tissu nerveux ne sont pas établies avec certitude, bien que, dans ces conditions expérimentales, le rapport des concentrations d'octanoate cerveau/plasma soit voisin de 1/3 au début du coma après injection I.P. (37). Un tel rapport permettrait de négliger la contamination sanguine de l'échantillon de cerveau et laisserait supposer que les vaisseaux cérébraux sont perméables aux acides gras. Dans ce cas, les acides gras n'agiraient probablement pas en bloquant les mécanismes de transport actif du glucose et des acides aminés au niveau des capillaires cérébraux mais on ne pourrait pas exclure une lésion de la barrière

hématoencéphalique.

Le passage dans le LCR (17, 37 et 38) et de là dans le tissu nerveux ne suffirait vraisemblablement pas à lui seul pour expliquer les résultats précédents.

V. Place des acides gras dans l'encéphalopathie hépatique

Au cours du coma hépatique, la concentration plasmatique des acides gras, qui peut atteindre, pour certains d'entre eux, 2 à 5 fois la valeur normale (10-17), ne représente que le 1/20 de celle mesurée au début du coma octanoïque après injection I.P. (37), et surtout, reste comparable aux valeurs observées chez des sujets normaux au cours du jeûne!(39). Au cours du déficit en isovaléryl CoA déhydrogénase, l'acide isovalérique dépasse la valeur normale de 2 à 10 fois dans les rémissions, et de 200 fois et plus lors des accès où surviennent des troubles de la conscience!(19-20). Dans ces conditions, il paraît évident que l'étude isolée des concentrations plasmatiques n'apporte qu'une information insuffisante, parce qu'elle ne rend pas compte de l'affinité des anions pour les protéines plasmatiques. Au cours de l'insuffisance hépatique l'hypoalbuminémie et la diminution de la clearance des acides gras peuvent se conjuguer pour augmenter la fraction libre des anions gras(16-17). Ces substances entrent en compétition avec d'autres anions pour leur liaison avec l'albumine et on conçoit qu'un excès d'anions gras puisse libérer dans le plasma d'autres molécules toxiques sous forme libre.

De tels mécanismes pourraient expliquer certains résultats de Staeffen et coll. (8)qui induisent une hépatite au tétrachlorure de carbone et constatent que la dose comatigène d'octanoate est diminuée de moitié sans que sa clearance soit modifiée. Ils considèrent ainsi que:"...la plus grande neurotoxicité de l'acide gras n'est pas due à une augmentation de ses taux sanguins. Tout semble se passer comme si le foie protégeait le système nerveux contre la toxicité de l'octanoate". Dans l'ignorance où nous sommes des mécanismes du coma octanoïque et des effets hémodynamiques cérébraux en particulier, ce fait paraît d'interprétation délicate et n'implique pas

une réponse décisive à la question fondamentale formulée par Lancereaux (40): "Les accidents de l'insuffisance hépatique sont-ils dus à l'absence de substances nécessaires à l'existence ou sont-ils l'effet de la rétention de produits destinés à être emmagasinés ou rejetés par le foie?"

Les expériences de Zieve et coll. (21) abonderaient en faveur de la deuxième partie de la question de Lancereaux. Cependant, ne faut-il pas rester prudent devant l'effet d'un mélange constitué d'ammoniaque (acétate), dont le rôle est controversé, d'octanoate, dont le taux sérique dans l'insuffisance hépatique est sans corrélation nette avec la profondeur du coma, et de composés soufrés volatils administrés par inhalation. En tous cas, le coma hépatique résulte vraisemblablement de la combinaison de multiples perturbations métaboliques.

Malgré l'absence de lésion histologique au cours du coma hépatique d'évolution rapide, la teneur en neuromédiateurs est normale (14, 26, 41 et 42). En particulier, le taux de noradrénaline décroît (43) ce qui n'est pas observé lors du coma octanoïque (37). Mais il faut modérer l'importance de cette disparité car:

- La durée d'évolution, différente dans les deux affections, rend la comparaison délicate.
- Une teneur normale en neuromédiateurs ne prouve pas que les synapses catécholaminergiques soient fonctionnellement normales.
- Le trouble des neuroamines n'est peut-être qu'une conséquence et non pas une cause du coma hépatique.

On ne doit pas nécessairement attendre d'une seule substance qu'elle altère en quelques minutes les métabolismes oxydatif et énergétique de l'encéphale (26, 37 et 44) ou celui des neuromédiateurs, pour pouvoir l'impliquer dans la genèse du coma hépatique. Les acides gras, en particulier, ceux de 5 à 8 carbones, ne sauraient tout reproduire à eux seuls d'une affection des plus complexes.

C O N C L U S I O N

Le coma octanoïque présente des analogies avec le coma hépatique, au cours duquel le métabolisme des acides gras est perturbé. Notre travail compare ces deux comas chez le Rat.

L'étude électroencéphalographique confirme l'existence d'éléments communs constitués par:

1) De grandes ondes lentes dont les plus rapides évoquent une dégradation du sommeil lent.

2) Des périodes d'éveil cortical au rythme ralenti.

3) Des ondes pointues, isolées ou triphasiques, ou encore associées à des ondes lentes, sur un fond de tracé peu volté.

Cependant les fuseaux de stimulation obtenus au cours du coma hépatique n'apparaissent pas avec l'octanoaté.

L'étude particulière de l'hexanoate et de l'octanoate de sodium a permis de constater leur effet hypotenseur, l'octanoate étant nettement le plus actif. L'hypotension qu'ils produisent est: immédiate, proportionnelle au débit d'injection, constante pour les doses comatigènes, réversible et profonde, dépassant 50% pour 4,5 mMol/kg d'octanoate I.V. en 10 minutes.

De plus, l'octanoate induit une tachypnée suivie d'une bradypnée, et une bradycardie avec modification du complexe QRS.

Comme le mécanisme d'action des acides gras sur le système nerveux est inconnu , et comme l'insuffisance hépatique crée des perturbations nombreuses et complexes, il est actuellement impossible de préciser à quel point les acides gras sont implicables dans la genèse du coma hépatique.

Il conviendrait d'établir à quel niveau structural ces substances agissent et quel est leur comportement au niveau des capillaires cérébraux, normalement et au cours du coma hépatique. Une étude métabolique plus complète tiendrait compte des fractions libres et des fractions liées aux protéines plasmatiques.

B I B L I O G R A P H I E

1. MAYER,H. - Untersuchungen über eine toxische Wirkung der niederen Fettsäuren. Arch. exp. Path. Pharmak., 1886, 21:119-137.
2. SAMSON,F.E. and DAHL,N. - Coma produced by injection of short chain fatty acids. Fed. Proc., 1955, 14: 129.
3. WHITE,R.P. and SAMSON,F.E. - Effects of fatty acid anions on the EEG of unanesthetized Rabbits. Am. J. Physio., 1956, 186: 271-274.
4. HOLMQUIST,B. and INGVAR,D.H. - Effects of short chain acid anions upon cortical blood flow and EEG in Cats., Experientia, 1957, 13: 331-333.
5. MUTO,Y., TAKAYASHI,Y. and KAWAMURA,H. - Effects of short chain fatty acid anions on the electrical activity of neo-, paleo-, and archicortical systems. Brain Nerve., 1964, 16: 601-608.
6. MATSUZAKI,M. and TAKAGI,H. - Sleep induced by sodium butyrate in the Cat. Brain Res., 1967, 4: 206-222.
7. MARCUS,R.J., WINTERS,W.D.,MORI,K. and SPOONER,C.E. - EEG and behavioral comparison of the effects of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and short chain fatty acids in the Rat. Int. J. Neuropharmacol., 1967, 6: 175-185.
8. STAEFFEN,J., ARNAULD,E., FERRER,J. et SERIES,C. - Coma réversible provoqué chez Macaca mulatta par l'octanoate de sodium intraveineux. Etude polygraphique. C.R. Soc. Biol., 1973, 167: 1595-1599.
9. TAKAYASHI,Y. - Serum lipids in liver disease: liver disease and the relationship of serum lipids and hepatic coma. Jap. J. Gastroenterol., 1963, 60: 571-579. Cité par CHEN,S. and coll. (18).
10. MUTO,Y. and TAKAYASHI,Y. - Gas chromatographic determination of plasma short chain fatty acids in diseases of the liver. J. Jap. Soc. Int. Med., 1964, 53: 828-839. Cités par

MATSUZAKI,M. and TAKAGI,H.(6) et par ZIEVE,L.(14).

11. LINSCHEER, W.G., CASTELLI, W.P., MOORE, E.W., PATTERSON, J.F. and CHALMERS,T.C. - Absorption and plasma concentration of octanoic acid in cirrhosis (abstr.)., Clin. Invest., 1964, 43: 1280.
12. MUTO,Y. - Chimical study on the relationship of short chain fatty acids and hepatic encephalopathy. Jap. J. Gastroenterol. 1966, 63: 19. Cité par CHEN,S. and coll.(18).
13. ZIEVE,L., NICOLOFF,D.M., and MAHADAVAN,V. - Effect of hepatectomy on volatile free fatty fatty acids of the blood. Gastroenterology, 1968, 54: 1285.
14. ZIEVE,L. - Pathogenis of hepatic coma. Arch. Intern. Med., 1966, 118: 211-223.
15. LINSCHEER, W.G., CASTELL,D.O. and PLATT,R.R. - A new method for evaluation of portasystemic shunting. Gastroenterology, 1969, 57: 415-423.
16. MAY,E.T. - Encephalopathy and fatty acid toxicity. Surg. Forum, 1972, 23: 352-354.
17. LINSCHEER,W.G., PLATT,R.R. and BLUM,A.L. - Elevated levels of a medium chain fatty acid in cerebro-spinal fluid of patients with cirrhosis. Gastroenterology, 1968, 54: 1296.
18. CHEN,S., MAHADEVAN,V. and ZIEVE,L. - Volatile fatty acids in the breath of patients with cirrhosis of the liver. J. Lab. Clin. Med., 1970, 75: 622-627.
19. BUDD,M.A., TANAKA,K., HOLMES,L.B., EFRON,M.L., CRAWFORD,J.D. and ISSELBACHER,K.J. - Clinical features of isovaleric acidemie: new genetic defect of leucine metabolism. New Engl. J. Med., 1967, 277: 321-327.
20. NEWMAN,C.G.H. - Neonatal death associated with isovaleric acidemie. Lancet, 1967, 11: 439.
21. ZIEVE,L., ZIEVE,F.J., DOIZAKI,W.M. and GILSDORF,R.B. - Studies on the production of coma by toxic substances abnormally present in liver failure. 5th Meet. of the Int. Ass. for the study of liver, 1972, Versailles.
22. DEGOS,J.D. - L'encéphalopathie hépatique. Etude expérimentale chez le Rat. Thèse, Paris, 1967.
23. DEGOS,J.D., CLOCHE,R., BISMUTH,H. et BENHAMOU,J.P. - l'encéphalopathie hépatique expérimentale chez le Rat. Etude

clinique et électrocorticographique. Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1969, 14: 260-266.

24. DEGOS,F. - Hépatectomie totale chez le Rat. Etude de l'électrocorticogramme. Thèse, Paris, 1970.
25. DEGOS,F., DEGOS,J.D., BOURDIAU,D., PEIGNOUX,M., PRANDI,D., ROCHE-SICOT,J., SICOT,C.,RUEFF,B. and BENHAMOU,J.P. - Experimental acute hepatic encephalopathy: comparison of the electroencephalographic changes in the liverless and in the eviscerated Rat. Clin. Sci. Mol. Med., 1974, 47:599-608.
26. WALKER,C.O., SCHENKER,S. - Pathogenis of hepatic encephalopathy with special reference to the role of ammonia. Am. J. Clin. Nutr., 1970, 23: 619-632.
27. BACH,A.,BIETH,N.,and METAIS,P. - Octanoate metabolism in the isolated perfused Rat liver. Arch. Sci. Physiol.,1973, 27: 55-65.
28. BACH,A.,GUISARD,D., METAIS,P. and DEBRY,G. - Infusion of an emulsion of short and medium chain triglycerides. Arch. Sci. Physiol., 1972, 26: 121-129.
29. GUISARD,D., BACH,A., DEBRY,G., and METAIS,P. - Influence of the infused fat quantity. Arch. Sci. Physiol., 1972, 26: 195-205.
30. JAVILLIER,M., POLONOVSKI,M., FLORRIN,M., BOULANGER,P., LE MOIGNE,M.,ROCHE,J.et WURMSER,R. - Traité de Biochimie Générale. Tome II. Fascicule 2. Masson et Cie, Paris, 1969.
31. WEIL,R., PEH PING HO et ALTZULER,N. - Effect of free fatty acids on metabolism of pyruvic and lactic acids. Am. J. Physiol., 1965, 208: 887-891.
32. LINSCHEER,W.G., SLONE,D. and CHALMERS,T.C. - Effects of octanoic acid on serum levels of free fatty acids, insulin, and glucose in patients with cirrhosis and in healthy volunteers. Lancet, 1967, 1: 593-597.
33. MAHADEVAN,V. and ZIEVE,L. - Determination of volatile free fatty acids of human blood.J. Lip. Res., 1969, 10: 328-341.
34. BJORNTORP,P.,ELLS,H.A. and BRADFORD R.H. - Albumin antagonist of fatty acid effects on oxidation and phosphorylation reactions in Rat liver mitochondria. J. Biol. Chem.,1964, 239: 339-344.

35. TERESI,J.D. and LUCK,J.M. - The combination of organic anions with serum albumin. J. Biol. Chem., 1952, 194: 823-834.

36. BIHLER,I. and JEANRENAUD,B. - ATP content of isolated fat cells effects of insulin,ouabain and lipolytic agents. Biochim. Biophys. Acta, 1970, 202: 495-506.

37. WALKER,C.O.,Mc CANDLESS,D.W.,Mc GARRY,J.D. and SCHENKER,C. - Cerebral energy metabolism in short chain fatty acid-induced coma. J. Lab. Clin. Med. ,1970, 76: 569-583.

38. MATSUZAKI,M. andTAKAGI,H. - Parasleep induction by sodium butyrate in acute brain-stem preparations. Brain Res., 1967, 4: 223-242.

39. ISSEKUTZ,B., BORTZ,W.M., MILLER,H.I. and PAUL,P. - Turnover rate of plasma FFA in Humans and in Dogs. Metabolism, 1967, 16: 1001-1009.

40. LANCEREAUX,E. - Traité des maladies hépatiques. 1889.

41. FISCHER,J.E. - Hepatic coma in cirrhosis, portal hypertension and following portocaval shunt. Arch. Surg., 1974, 108: 325-336.

42. FISCHER,J.E., YOSHIMURA,N.,AGUIRRE,A., JAMES,J.H., CUMMINGS, M.G.,ABEL,R.M. and DEINDOERFER,F. - Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy. Am. J. Surg., 1974, 127: 40-47.

43. DODSWORTH,J.M., JAMES,J.H., CUMMINGS,M.C., and FISCHER,J.E.- Depletion of brain norepinephrine in acute hepatic coma. Surgery, 1974, 75: 811-820.

44. POLLI,E., BIANCHI PORRO,G. and MARIOLO,A.T. - Cerebral metabolism after porto caval shunt. Lancet, 1969, 1:153.

Vu, le Président du Jury,
J. P. BENHAMOU.

Vu le Doyen de la Faculté Xavier Bichat,
J. BAUMANN.

Vu, et permis d'imprimer,
Le Président de l'Université PARIS VII,
M. ALLIOT.